

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Ραβδομύλωση από Βρώση Ορτυκίων με Σύνοδο Μυοκαρδιακή Βλάβη

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΔΟΥΝΗΣ, ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΚΟΣΜΟΠΟΥΛΟΥ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ,
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΜΑΚΑΡΗΣ, ΧΡΥΣΑ ΖΟΜΠΟΛΟΥ, ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΖΟΜΠΟΛΟΣ.

Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Καλαμάτας

Λέξεις ευρετηρίου:
**Ραβδομύλωση,
conium maculatum
L, μυοκαρδιακή
βλάβη, βρώση
ορτυκίων.**

Η βρώση ορτυκίων είναι γνωστή αλλά και σπάνια αιτία ραβδομύλωσης. Οι τοξίνες που εμπεριέχονται στο φυτό *Conium Maculatum* και συγκεντρώνονται στο σώμα του ορτυκιού, προκαλούν αποδεδειγμένα μυοπάθεια αλλά και νευροτοξικότητα σε γενετικά επιρρεπή άτομα. Ωστόσο, περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με ανάπτυξη αναστρέψιμης μυοκαρδιακής βλάβης που εκδηλώθηκε ως οξύ πνευμονικό οίδημα. Η ανωτέρω βλάβη πιθανό να οφείλεται σε απευθείας κυτταροτοξικότητα, ή, σε επιπλοκές της ραβδομύλωσης και της φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού. Η συντηρητική αντιμετώπιση της εν λόγω μυοκαρδιακής βλάβης φάνηκε επαρκής, με πλήρη αποκατάσταση μετά πάροδο ολίγων ημερών.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
10 Απριλίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
15 Οκτωβρίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Σπυρίδων Ζόμπολος

Φρατζή 11
Τ.Κ. 241 00 Καλαμάτα
e-mail:
szobolo@yahoo.com

Ραβδομύλωση είναι η αποδιοργάνωση και καταστροφή των γραμμωτών μυών από μια πληθώρα αιτιών. Έχουν ενοχοποιηθεί κληρονομικά αίτια, που αφορούν σε ανεπάρκεια των ενζύμων του συστήματος παραγωγής ενέργειας των μυών και επίκτητα αίτια, όπως τραύμα, υπερθερμία, τοξικές ουσίες, λοιμώξεις, ηλεκτρολυτικές διαταραχές.¹ Η βρώση ορτυκίων και η έμμεση κατανάλωση τοξινών που προέρχονται από το φυτό *Conium Maculatum* L, το οποίο καταναλώνει το ορτύκι και συγκεντρώνονται στο σώμα του χωρίς τοξική δράση σε αυτό, είναι γνωστή αιτία ραβδομύλωσης.^{1,4} Ωστόσο, οι τοξίνες αυτές εκτός από μύλωση γραμμωτών μυών, φαίνεται πως εμφανίζουν και καρδιοτοξική δράση.

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

Περιγράφουμε την περίπτωση γυναίκας 78 ετών με ατομικό αναμνηστικό αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας για τα οποία ελάμβανε διλιταζέμη 240

mg και φουροσεμίδη/αμιλορίδη 40/5 mg ημερησίως και λοβαστατίνη 40 mg ημερησίως. Την αγωγή αυτή ελάμβανε επί μακρόν η ασθενής, χωρίς επιπλοκές. Η ασθενής προσήλθε εξαιτίας αιφνίδιας μυϊκής αδυναμίας, γενικευμένης μυαλγίας και υπέρχρωσης ούρων από τετραώρου προ της προσελεύσεως. Από το ιστορικό της καταγράφηκε βρώση ορτυκίων τρεις ώρες προ της έναρξης των συμπτωμάτων, ενώ, τεκμηριώθηκε η διάγνωση της ραβδομύλωσης από βρώση ορτυκίων αφού αποκλείστηκε κάθε άλλη αιτία ραβδομύλωσης, με βάση το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τα αποτελέσματα της εργαστηριακής διερεύνησης. Εκ του εργαστηριακού ελέγχου: Γενική αίματος: WBC:28090 /ml, PMN:92.6%, HCT:40.6%, HB:13.1 gr/dl, PLT:305000 ml, Βιοχημικοί δείκτες: GLU: 161mg/dl, BUN:41mg/dl, CR:1.1mg/dl, CPK:79895 u/l, CPK-MB: 2575u/l, TROPONINE I:11.44ng/ml, LDH:1196u/l, SGOT:763u/l, SGPT:507u/l, ALP:107u/l, γ-GT:15u/l, TBIL:0.8mg/dl, K+:4.2meq/l, Na+:142meq/l, Ca+2:9.7 meq/l, Κολλαγονικοί δείκτες: αρνητικοί,

Νεοπλασματικοί δείκτες: αρνητικοί, Δείκτες πηκτικότητας: εντός φυσιολογικών ορίων, TKE: 26 mm/1h, RCRP: 0.95mg/%, Γενική ούρων: μυοσφαιρίνη (+++), T3:1 ng/ml, FT3:2.7 ng/ml, T4:8.8 μg/dl, FT4:1.7μg/dl, TSH: 3.6μiu/ml, καλλιέργειες βιολογικών υλικών στερείς μικροβίων, χαμηλοί τίτλοι αντισωμάτων έναντι συνήθων ιογενών λοιμώξεων, τύπου IgG, που δεν μεταβλήθηκαν μετά πάροδο μηνός. Ακτινογραφία θώρακος χωρίς ενεργό νόσο από πνευμονικό παρέγχυμα και καρδιοθωρακικός δείκτης εντός φυσιολογικών ορίων. Από τον ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο η ασθενής παρουσίαζε εικόνα αριστερού πρόσθιου ημισκελικού αποκλεισμού και μη ειδικές διαταραχές επαναπόλωσης. Οι αλλοιώσεις αυτές προϋπαρχαν και σε παλαιότερα ηλεκτροκαρδιογραφήματα. Μετά την τεκμηρίωση της διάγνωσης η ασθενής ετέθη σε θεραπεία με ενυδάτωση, διούρηση και αλκαλοποίηση ούρων. Χρησιμοποιήθηκαν ισότονα κρυσταλοειδή υγρά, χορηγούμενα με γνώμονα την ωριαία διούρηση, ενώ τα παρεχόμενα υγρά δεν ήταν περισσότερα από 3lt ημερησίως. Λίγες ώρες μετά, παρουσίασε κλινική εικόνα οξείας καρδιακής ανεπάρκειας με ορθόπνοια, ταχύπνοια, υγρούς ρόγχους πάνω από τη μεσότητα των πνευμονικών πεδίων άμφω, καρδιακό καλπασμό, αρτηριακή πίεση εντός φυσιολογικών ορίων, χωρίς τυπική συμπτωματολογία στηθάγχης. Από την ακτινογραφία θώρακα φάνηκε εικόνα οξέος πνευμονικού οιδήματος, ενώ από τον υπερηχογραφικό έλεγχο διαπιστώθηκε διάχυτη μείωση συσταλτικότητας αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης 35%, και μέτρια ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας. (LVEDD = 52mm, LVEDD = 39mm, PASP ≥ 40 mmHg). Η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια αποδόθηκε σε μυοκαρδιακή βλάβη αφού αποκλείστηκε η ιατρογενούς αιτιολογίας και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια εξαιτίας μυοσφαιρινουρίας. Επίσης αξιολογήθηκε η υψηλή τιμή CPK-MB/CPK σε σχέση με την αναμενόμενη σε ραβδομύλωση (CPK-MB/CPK ≤ 0.02) και η ύπαρξη απρόσμενα υψηλής τιμής καρδιοεκλεκτικής τροπονίνης I. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε υψηλή τιμή BNP (780 pg/ml). Από την ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση δεν διαπιστώθηκε άνοδος ST διαστήματος, κύμα Q ή οποιαδήποτε άλλη ηλεκτροκαρδιογραφική διαφοροποίηση και ως εκτούτου δεν έγινε θεραπεία επανααιμάτωσης. Η κατάσταση αντιμετώπιστηκε με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου, νιτρούδη και διούρηση. Η ανταπόκριση της ασθενούς ήταν λίαν ικανοποιητική. Αξιοσημείωτη ήταν και η βελτίωση των υπερηχογραφικών παραμέτρων καρδιακής λειτουργίας με άνοδο του κλά-

σματος εξώθησης, αποκατάσταση της λειτουργίας μιτροειδούς βαλβίδας και της κινητικότητας της αριστερής κοιλίας. Η ασθενής μετά από νοσηλεία 10 ημερών εξήλθε ελεύθερη συμπτωμάτων. Μετά από διενέργεια στεφανιογραφικού ελέγχου δεν διαπιστώθηκε αξιόλογη στένωση του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου. Εκ των ανωτέρω πιθανολογήθηκε ως αιτία μυοκαρδίτιδας, η απευθείας κυτταροτοξική δράση των τοξινών επί του μυοκαρδιακού κυττάρου, κάτι που δεν έχει μέχρι τώρα περιγραφεί στη βιβλιογραφία.

Συζήτηση

Το ανωτέρω περιγραφόμενο περιστατικό αφορά στην εμφάνιση κλινικής εικόνας οξείας καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενή με γνωστή αρτηριακή υπέρταση καλά ρυθμισμένη και δυσλιπιδαιμία υπό αγωγή, χωρίς στεφανιαία ανεπάρκεια ή γνωστή βαλβιδοπάθεια, χωρίς τυπική ή άτυπη συμπτωματολογία στηθάγχης, με μόνο παθολογικό εύρημα την υπερηχογραφική εικόνα και την άτυπη ενζυμική κίνηση. Η ταχεία υποχώρηση της συμπτωματολογίας με την εφαρμογή συντηρητικής αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας και η πλήρης αποκατάσταση της λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας με κλινικά αλλά και υπερηχογραφικά κριτήρια, χωρίς την αναγκαιότητα αύξησης της διουρητικής αγωγής ή άλλης παρέμβασης, καταδεικνύει την επίδραση τοξικού παράγοντα επί του μυοκαρδίου με χαρακτηριστικά παροδικά. Με βάση το ιστορικό της ασθενούς και τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου, είναι άμεση η συσχέτιση της ανωτέρω κλινικής εικόνας με μυοκαρδιακή βλάβη προκαλούμενη εξαιτίας ραβδομύλωσης από βρώση ορτυκίων με μηχανισμούς άμεσης, ή και έμμεσης πρόκλησης βλάβης.

Η ραβδομύλωση από βρώση ορτυκίων είναι συνήθης στις χώρες της Μεσογείου με πρώτη αναφορά σε αυτή στα κείμενα της Βίβλου.^{1,4} Το φυτό *Conium Maculatum L*, που καταναλώνει το ορτύκι, περιέχει ουσίες που ανήκουν στην ομάδα των αλκαλοειδών πιπεριδίνης με κυριότερους εκπροσώπους τις ουσίες: Coniine, N-methyl-coniine, Conhydrine, Pseudoconhydrine, Gamma-coniceine, με την τελευταία να είναι και η πιο τοξική ουσία.^{1,2,4} Έχει περιγραφεί νευροτοξική δράση (διεγέρτης ΚΝΣ) καθώς και τερατογόνος επίδραση σε εγκύους από χρόνια έκθεση στις ανωτέρω ουσίες. Για τη ραβδομύλωση φαίνεται να είναι υπεύθυνος ο μηχανισμός κυτταρικής απόπτωσης, ο οποίος ενεργοποιείται μέσω των ασβεστιοεξαρτώμενων κασπασών (caspase 3,9) και

της καλπαίνης (calpain 3) οι οποίες είναι ουσίες που ασκούν τροποποιητική δράση στον καταρράκτη της κυτταρικής απόπτωσης αλλά και απευθείας πρωτεόλυση. Η ενεργοποίηση των κασπασών έχει περιγραφεί σε κάθε είδος ραβδομύωσης. Στην περίπτωση της ραβδομύωσης από βρώση ορτυκίων έχει περιγραφεί διαταραχή γεννητικά μεταβιβαζόμενη που αφορά την calpain 3 (έλλειμμα –deficiency) που επίσης οδηγεί σε κυτταρική απόπτωση.² Ωστόσο, καρδιοτοξική δράση από τη συγκεκριμένη αιτία και με τον ανωτέρω περιγραφόμενο μηχανισμό δεν έχει καταγραφεί.

Ραβδομύωση από στατίνες και αλκαλοειδή πιπεριδίνης μοιράζονται τους ίδιους μηχανισμούς και μπορεί να έδρασαν συνεργικά στο ανωτέρω περιστατικό. Ωστόσο σημειώνεται πως η ασθενής ελάμβανε επί μακρόν στατίνη χωρίς επιπλοκές και επίσης ετέθη στην ίδια θεραπεία ένα μήνα μετά χωρίς υποτροπή. Όμως δεν έχει περιγραφεί βλαπτική επίδραση των στατινών επί του μυοκαρδίου άρα η μυοκαρδίτιδα οφείλεται αποκλειστικά σε δράση της τοξίνης ή στις επιπλοκές της ραβδομύωσης.

Είναι κατανοητό πως η απόδειξη της παρουσίας μυοκαρδιακής βλάβης επί συνυπάρχουσας ραβδομύωσης δεν ακολουθεί τους κλασσικούς ορισμούς, τουλάχιστον αναφορικά με τον βιοχημικό έλεγχο και την χρήση καρδιακών δεικτών όπως η τροπονίνη I η οποία αν και είναι περισσότερο καρδιοειδική από την T (ακόμη και της δεύτερης γενιάς) μπορεί να είναι θετική χωρίς απαραίτητα να είναι ψευδώς θετική και είναι δείκτης κακής πρόγνωσης σε κάθε περίπτωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι τροπονίνη I εμφανίζεται σε 20 % των περιπτώσεων ραβδομύωσης συσχετιζόμενη κυρίως με τα επίπεδα CPK-MB. Αυξημένη τροπονίνη I σημαίνει σαφώς βλάβη μυοκαρδιακού κυττάρου και απελευθέρωση στοιχείων του στην κυκλοφορία όμως πρέπει να σημειωθεί ότι η τροπονίνη I υπάρχει και στους σκελετικούς μύες και διακρίνεται σε fast sTrp I και slow sTrp I και παρουσιάζει 60% ομοιότητα στη δομή της με την μυοκαρδιακή cTrp I οπότε ένα ποσοστό αυτής πιθανόν να ανιχνεύεται από τις μεθόδους υπολογισμού της και ανεβάζει ψευδώς τα επίπεδα της cTrp I. Ωστόσο αδιαμφισβήτητο στοιχείο μυοκαρδιακής βλάβης ήταν η κλινική εικόνα της ασθενούς και τα υπερηχογραφικά ευρήματα.^{7,8,10,13}

Η διάγνωση της μυοκαρδίτιδας μπορεί να γίνει με τη χρήση MRI, η οποία μπορεί να δώσει πληροφορίες και για την πορεία νόσου αλλά και την αιτιολογία της ραβδομύωσης που είναι η γενεσιουργός αιτία. Ομοίως, η multi slice CT μπορεί να δώσει επαρκείς πληροφορίες όπως και το σπινθηρογράφημα

μυοκαρδίου με ανάλογα αντιμυοσίνης. Όμως οριστική διάγνωση τίθεται με μυοκαρδιακή βιοψία όπου πρέπει να ικανοποιούνται ορισμένα κριτήρια υπό την προϋπόθεση ότι το ληφθέν δείγμα ιστού έχει υποστεί την βλάβη από τον υπεύθυνο παράγοντα.

Αναζητώντας την αιτία της μυοκαρδιακής βλάβης πέρα από την απευθείας τοξικότητα που δεν μπορεί να τεκμηριωθεί παρά μόνο με βιοψία, άλλη πιθανή αιτία θα μπορούσε να είναι η εκσεσημασμένη παροδική υπονατριαιμία που μπορεί να προκύψει επι ραβδομυόλυσεως. Στη ραβδομύωση γίνεται κατακράτηση νατρίου στους προσβεβλημένους μύες και ανταλλαγή αυτού με ιόντα ασβεστίου κάτι που οδηγεί σε εκσεσημασμένη υπονατριαιμία, η οποία έχει περιγραφεί ως αιτία μυοκαρδιακής βλάβης, που ωστόσο δεν καταγράφηκε στην ασθενή.⁶

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγονται από το έντονο οξειδωτικό stress και την καταστροφή των μυών μπορούν να προκαλέσουν μυοκαρδιακή βλάβη με μηχανισμό ανάλογο αυτού της βλάβης εξ επαναιμάτωσης.³

Καρδιοτοξικότητα προκαλείται επίσης από την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής και την επίδραση των παραγόμενων κυτταροκινών επί του μυοκαρδιακού κυττάρου.^{9,15}

Η απελευθερούμενη σε τεράστιες ποσότητες μυοσφαιρίνη προκαλεί διαταραχή στη σύνθεση της NO-συνθετάσης και ως εκ τούτου διαταραχή στη ενδοθηλιοεξααρτώμενη ρύθμιση αγγειακού τόνου και στη ροή δια των στεφανιαίων αγγείων.³

Επίσης, ιστική υποξεία δύναται να προκύψει από την αναπτυσσόμενη περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια εξαιτίας ανεπάρκειας των αναπνευστικών μυών από τη ραβδομύωση.^{5,12}

Συμπερασματικά, τόσο η απευθείας δράση των αλκαλοειδών του φυτού *Conium Maculatum* όσο και η συμμετοχή ενός ή περισσότερων από τους ανωτέρω παράγοντες δύναται να ευθύνονται για τη διαπιστωθείσα μυοκαρδιακή βλάβη.

Βιβλιογραφία

1. Tsironi M, Andriopoulos P, Xamodrakas E: The patient with rhabdomyolysis: have you considered quail poisoning? *CMAJ* 2004; 171: 325-326.
2. Musmeci O, Aquennouz M, Caglini R: Calpain 3 deficiency in quail Eater disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 146-147.
3. Reeder BJ, Wilson MT: Hemoglobin and myoglobin associated oxidative stress: from molecular mechanisms to disease states. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2741-2751.
4. Reynolds T: Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloe. *Phytochemistry* 2005; 66: 1399-1406.

5. Biberici E, Altuntas Y, Cobanoglu A: Acute respiratory arrest following hemlock (*Conium maculatum*) poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 517-518.
6. Goldenberg I, Jonas M, Thaler M: Elevated levels of serum creatine kinase induced by hyponatraemia. *Postgrad Med J* 1997; 73: 511-512.
7. Li SF, Zapata J, Tillem E: The prevalence of false-positive cardiac troponin I in ED patients with rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 860-863.
8. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA: Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol* 2004; 96: 35-40.
9. Maisch B, Richter A, Sandomoller A: Inflammatory dilated cardiomyopathy. *Herz* 2005; 30: 535-544.
10. Wakino S, Keri S, Misura T: A case of severe heat stroke with abnormal cardiac findings. *Int Heart J* 2005; 46: 543-550.
11. Okano M, Masuaka M, Kamai S: Rhabdomyolysis and acute myocardial damage induced by palytoxin, a toxin of blue humphead parrotfish. *Intern Med* 1998; 37: 330-333.
12. Melandri R, Re G, Langzarrini C: Myocardial damage and rhabdomyolysis associated with prolonged hypoxic coma following opiate overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 199-203.
13. Lofberg M, Tahtela R, Harkopan M: Myosin heavy-chain fragments and cardiac troponins in the serum in the rhabdomyolysis. Diagnostic specificity of new biochemical markers. *Arch Neurol* 1995; 53: 1210-1214.
14. Aizawa H, Morita h, Sasaki N: A case of rhabdomyolysis complicated with myocardial injury. *Rinsho Shinkeigaku*. 1993; 35: 1051-1053.
15. Asimacopoulos G: Mechanisms of systemic inflammatory response. *Perfusion* 1999; 14: 269-277.